

25X-am03S

気道過敏性時の気管支平滑筋収縮反応亢進における Rac1 signaling の関与
○甲斐 友規¹, 千葉 義彦², 里 史明¹, 湯本 哲郎¹, 酒井 寛泰¹ (¹星薬大・疾患病態解析学, ²星薬大・生理分子科学)

【目的】気道過敏性とは、種々の軽微な刺激に対して気道平滑筋が過剰に収縮反応を生ずる状態であり、気道炎症とともに気管支喘息の重要な病態の1つである。我々は以前、血管平滑筋収縮反応において Rac1 signaling を介する経路が関与していることを示唆している。そこで、本研究では、気道過敏性時に引き起こされる過剰な収縮反応における Rac1 signaling の関与を検討した。【方法】BALB/c 系雄性マウスより気管支を単離し、左主気管支リング標本の等尺性張力を観察した。タンパク質発現ならびに myosin light chain (MLC) のリン酸化反応の解析は Western blot 法、mRNA 発現解析は定量的 RT-PCR 法にて検討した。抗原誘発気道過敏性モデルマウスは、ovalbumin 抗原にて感作し、同抗原を反復吸入チャレンジさせることにより作成した。最終抗原チャレンジ終了 24 時間後に実験を供した。【結果および考察】正常マウスにおいて、carbachol (CCh) および endothelin-1 (ET-1) 誘発の気管支平滑筋収縮反応は specific Rac1 GEF inhibitor である NSC23766 および Rac1 inhibitor である EHT1864 により濃度依存的に抑制された。CCh および ET-1 による MLC のリン酸化反応も Rac1 inhibitors の処置により有意に抑制された。一方で、high K⁺ 誘発の収縮反応は Rac1 inhibitors により影響を受けなかった。抗原誘発気道過敏性モデルマウスの気管支平滑筋収縮反応が増強されることを確認し、Rac1 GEF である Tiam1 および Trio の有意な mRNA ならびにタンパク質発現上昇が認められた。以上の結果より、CCh や ET-1 等の様な GPCR を介したマウス気管支平滑筋収縮反応において Rac1 signaling が関与することを明らかにした。さらに、気道過敏性時における過剰な気管支平滑筋収縮反応の亢進には Tiam1 や Trio の発現上昇を伴う Rac1 signaling が亢進している可能性が示唆された。